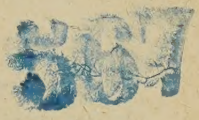
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 N°

THÈSE



POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean GRENIERBOLEY
Ancien Interne de Saint-Lazare
Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale
né à Reignier (Haute-Savoie), le 16 janvier 1899

Contribution statistique à l'étude de la Réaction d'Opacification de Meinicke dans le séro-diagnostic de la Syphilis

---

Président M. le Professeur JEANSELME

IMPRIMERIE « LABOR »
8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV^e^)

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU. COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Histologie	BRANCA.
Pathologie médicale	BRULE.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRE.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ECALLE.

Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie médicale	FOIX.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MOCQUOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie médicale	RIBIERRE.
Physiologie	RICHET Fils.
Pathologie médicale	TANON.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Histologie	VERNE.
Pathologie médicale	VILLARET.
Ophtalmologie	VELTER.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERER.

IV. AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale	LERI.
Clinique médicale	LŒPER.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

Par déclaration en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

1921-1922. — *Docteur FREDET, Hôpital de la Charité.*

1922-1923. — *Docteur GRENET, Hôpital Broca.*

1923-1924. — *Docteur LIAN, Hôpital Tenon.*

Docteur O. MACÉ, Hôtel-Dieu.

1924-1925. — *Docteur PISSAVY, Hôpital Cochin.*

1925-1926. — *Docteur MARION, Hôpital Lariboisière.*

1926. — *Docteur HUDELO, Hôpital Saint-Louis.*

INTERNAT DE SAINT-LAZARE 1924-1926

A NOTRE BON MAITRE

M. le Docteur LÉVY-BING

Qui nous proposa le sujet de cette étude nous dédions cette thèse, hommage de notre attachement respecteux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur JEANSELME,

Professeur de Clinique de Dermato-Syphiligraphie,
de la Faculté de Paris

Qui nous fit le grand honneur d'agréer le sujet de cette thèse.

Témoignage de notre gratitude respectueuse.

A NOS MAITRES

DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE DE PARIS

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, l'étude des phénomènes de floculation retient l'attention des sérologistes syphiligraphes. Parmi de nombreuses autres, deux réactions ont été surtout employées : celle de Sachs et Georgi et celle de Vernes. Sans engager de débat sur la valeur de leurs résultats, on peut constater que ce sont des réactions longues, d'une exécution délicate, et dont l'une au moins exige une instrumentation spéciale très complexe. C'est ce qui justifie les efforts de nombreux sérologistes pour la recherche de réactions simples et rapides. A ce double point de vue, le Docteur Meinieke, en 1923, a publié la technique d'une réaction fort intéressante et qui s'est rapidement vulgarisée dans les pays d'influence allemande. C'est en 1925 seulement que cette réaction a été étudiée en France, d'abord par Rubinstein et Suarez, puis par Mutermilch et Compagnon. Enfin, à la suite de patientes recherches, ces deux derniers auteurs ont mis au point un antigène analogue à l'antigène original de Meinicke, dont la formule avait été tenue secrète.

L'étude des 1.000 sérums dont nous publions aujourd'hui la statistique, a été poursuivie parallèlement avec l'antigène allemand et avec l'antigène français d'une part, avec les réactions d'hémolyse classique, réaction de Wassermann et réaction de Hecht d'autre part.

Au seuil de ce travail, nous prions MM. Mutermilch et Compagnon, qui ont bien voulu nous permettre d'expérimenter leur antigène, de trouver ici l'expression de notre gratitude respectueuse.

DEFINITION DE LA REACTION D'OPACIFICATION DE MEINICKE

La réaction d'opacification de Meinicke est une réaction de séro-diagnostic de la syphilis obtenue par l'addition d'un mélange floculant à un sérum à étudier en proportions déterminées. Si la réaction est négative, le mélange gardera la teinte et la limpidité qu'il avait au moment de l'addition au sérum. Sinon, le mélange s'opacifiera peu à peu puis floculera.

ELEMENTS DE LA REACTION

1° Sérums à examiner.

Les sérums devront être aussi propres que possible, c'est dire qu'on devra éviter d'employer des sérums hémolytiques ou opalescents.

Meinicke recommande de centrifuger systématiquement les sérums.

Autant que possible, le sang sera prélevé par ponction veineuse chez le malade à jeun, et le sérum examiné 24 heures après.

2° Antigène.

a) L'antigène de Meinicke est un mélange en proportions déterminées d'une solution alcoolique de baume de tolu dans une solution alcoolique de cœur de bœuf.

Primitivement, Meinicke avait ajouté à son antigène tel que nous venons de le définir, une certaine quantité de cholestérine. Mais, la cholestérine ayant eu parfois pour effet de faire apparaître des réactions non spéci-

fiques, il a décidé de préparer son antigène sans cette substance.

Le point délicat dans la préparation de cet antigène est le choix d'un bon échantillon de baume de tolu. Pour chaque échantillon de baume, il est un optimum de concentration variable et qui ne peut être obtenu que par tâtonnements.

Pour donner plus de sensibilité à la réaction, Meinicke a préparé deux antigènes, l'un fort l'autre faible, qui se différencient par leur richesse en baume de tolu.

b) L'antigène de Mutermilch et Compagnon est un essai de reconstitution de l'antigène allemand.

Les auteurs ont utilisé l'antigène de Bordet et Ruelens, auquel ils ajoutent une solution alcoolique de baume de tolu.

Au sujet de la cholestérine, ils ont eu les mêmes hésitations que l'auteur allemand, et finalement ont renoncé à son emploi.

Les proportions respectives d'antigène Bordet-Ruelens et de solution de baume de tolu ne peuvent être fixées dans une formule, car elles varient suivant l'échantillon de baume employé.

3° Eau salée.

Le mélange floculant est obtenu par d'addition d'antigène à une quantité dix fois supérieure d'eau salée à 3 %. On utilise naturellement de l'eau distillée et du chlorure de sodium rigoureusement pur.

4° Instrumentation.

Elle est simple et comprend

a) Un centrifugeur pour la centrifugation des sérums souillés.

b) Des tubes à hémolyse de 12 mm. de diamètre pour la distribution des sérums à examiner.

c) Une pipette de 1 centicube graduée en dizièmes de centicube.

d) Une pipette de 10 centicubes.

e) Des éprouvettes de 15 à 20 centicubes.

f) Un bain-marie.

On notera que si l'on doit utiliser un sérum propre, clair, on peut ne pas utiliser le centrifugeur.

L'instrumentation ne saurait donc être plus rudimentaire.

TECHNIQUE DE LA REACTION DE MEINICKE

1° On distribue 2/10e de centicube de sérum à examiner dans les tubes d'hémolyse. Si l'on utilise les deux antigènes de Meinicke comparativement à l'antigène français et à un tube témoin, on distribuera donc 8/10e de centicube de sérum dans 4 tubes.

Dans le tube témoin, on ajoutera une goutte de la solution d'aldéhyde formique à 10 %. Cette goutte a pour effet d'empêcher l'opacification du sérum en présence du mélange floculant (phénomène de Dold).

Le tube témoin rendra les plus grands services pour la lecture de la réaction dans les cas douteux. Cependant, dès qu'on aura une habitude suffisante de la réaction, on pourra n'y avoir recours que dans des cas exceptionnels.

2° On dispose des éprouvettes dans lesquelles on

verse dans les unes 1/10e de centicube d'antigène par tube de sérum à examiner ;

Dans les autres, 1 centicube d'eau salée à 3 % par tube de sérum à examiner.

Si l'on opère sur une grande quantité de sérums, on se trouvera bien de distribuer un centicube d'antigène pour 10 d'eau salée, car il vaut mieux ne pas opérer avec une plus grande quantité de mélange floculant étant donné la rapidité avec laquelle doit être conduite la réaction.

3° On porte au bain-marie à 45° pendant 10 minutes les tubes d'antigène et les tubes d'eau salée. La température de 45° est recommandée par Meinicke. Mais il semble qu'il n'y ait aucun inconvénient à atteindre la température de 55°. L'opacification du mélange floculant étant fonction du refroidissement de ce mélange, plus on opérera à une température élevée, et moins on sera tenu d'aller rapidement et plus la réaction sera nette. Toutefois, on ne peut dépasser la température de 55°, étant donné le trouble que l'addition d'un mélange à cette température pourrait apporter dans la constitution des albumines du sérum.

4° Lorsque les tubes d'antigène et d'eau salée ont séjourné dix minutes dans le bain-marie à 55°, on les retire, et avec la plus grande rapidité, on verse le tube contenant l'eau salée dans le tube contenant l'antigène, puis le mélange dans le premier tube et encore une fois dans le deuxième tube.

Enfin, on distribue ce mélange avec une pipette de 10 centicubes, à raison d'un centicube dans chacun des

tubes à hémolyse où l'on a primitivement distribué deux dizièmes de centicube des sérums à examiner.

Telle est la technique décrite par Meinicke. Elle a l'inconvénient d'exiger un certain nombre de manipulations qui doivent s'effectuer très rapidement pour éviter l'opacification du mélange. C'est pourquoi cette technique reste d'une exécution délicate.

Plus simplement, et tenant compte de ce que l'opacification est une question de refroidissement du mélange, on peut opérer de la façon suivante :

On aspire avec la pipette de 10 centicubes l'eau du bain-marie à 55°. On rejette cette eau et on répète ainsi cette manœuvre deux à trois fois, de manière à porter la pipette à une température proche de celle du mélange.

On retire alors les deux tubes d'antigène et d'eau salée du bain-marie.

On aspire l'eau salée avec la pipette. On rejette sans violence sur l'antigène, et on aspire alors le mélange floculant qu'on distribue comme précédemment.

Pour que la réaction soit nette et que la lecture en soit facile, il faut que les tubes à hémolyse contenant sérum et mélange floculant gardent une certaine transparence immédiatement après la distribution du mélange.

Lecture des résultats

Les résultats de la réaction d'opacification de Meinicke doivent se lire en deux temps :

1° Lecture immédiate ;

2° Lecture tardive, définitive.

1° *Lecture immédiate.*

Cette lecture doit se faire 15 à 30 minutes après la distribution du mélange floculant.

Les sérums négatifs ont la propriété de maintenir l'équilibre colloïdal du mélange qui restera donc clair-transparent.

Les sérums positifs, au contraire, ne retardent pas ou ne retardent que légèrement l'évolution spontanée du mélange vers l'opacification d'abord, puis vers la floculation.

Pour lire les réactions, on se placera à quelques mètres en arrière d'une fenêtre claire ou d'une source lumineuse, ampoule électrique, par exemple.

Dans les réactions négatives, le tube témoin et les tubes de réaction garderont la même teinte.

Dans les réactions positives, les tubes de réaction auront perdu la transparence nette dans le tube témoin.

Pour apprécier les degrés de transparence, on inclinera légèrement les tubes de réaction et on recherchera dans le fond des tubes l'image de la source lumineuse : barreaux d'une fenêtre ou ampoule électrique, par exemple.

Entre les deux types que nous avons posés, l'un négatif, l'autre positif, tous les intermédiaires sont possibles. D'autre part, la teinte du sérum varie d'un malade à l'autre. C'est pourquoi il est toute une série de cas dans la lecture desquels le tube témoin gardant la teinte originale, est de la plus grande utilité.

2° *Lecture tardive-définitive.*

Cette lecture peut se faire huit à dix heures après le

début de la réaction. Mais elle peut également se faire beaucoup plus tard.

Elle est très nette, ne peut prêter à discussion, et offre une plus grande variation de degrés que la lecture immédiate.

Dans les cas négatifs, le liquide remplissant les tubes d'hémolyse a gardé la teinte obtenue par addition du mélange floculant au sérum. Il n'y a pas de dépôt au fond du tube.

Dans les cas positifs, le liquide remplissant les tubes d'hémolyse est devenu parfaitement clair, limpide comme de l'eau, tandis que s'est formé un dépôt au fond du tube.

Entre ces extrêmes, on peut observer des intermédiaires.

Le liquide surnageant le dépôt peut être légèrement opalin-opaque, la réaction est faiblement positive.

Le dépôt peut être faible. Le liquide surnageant légèrement opacifié, la réaction peut être dite douteuse.

Enfin, dans certains cas où la transparence du liquide est restée à peu près normale, il peut se produire un léger dépôt, la réaction est dite sensiblement négative.

L'appréciation de ces degrés échappe à la définition, mais la pratique de la réaction et la comparaison avec le tube témoin permettront très rapidement de juger l'intensité de la réaction avec la même richesse de degrés que l'on peut trouver dans la lecture d'une réaction d'hémolyse.

Notation des résultats.

Les résultats seront consignés à chaque lecture.

Pour la lecture immédiate, il suffira de noter

négatif —
douteux ±
positif +

Pour la lecture tardive, on pourra noter les degrés de la positivité de la façon suivante :

positivité forte	+++
positivité moyenne	++
douteux	±
négatif partiel	—+
négatif absolu	—

STATISTIQUE DE 1.000 SERUMS ETUDIÉS COMPARATIVEMENT AVEC LES RÉACTIONS D'HÉMOLYSE ET AVEC LA RÉACTION D'OPACIFICATION DE MEINICKE

Origine des sérums.

Les sérums étudiés proviennent de malades hospitalisées à Saint-Lazare et traitées et de malades de ville formant la clientèle du dispensaire Toussaint-Barthélemy où ils viennent suivre leur traitement ou simplement consulter.

Il ne nous paraît pas possible de donner une statistique de ces malades en les classant suivant le plan adopté par certains auteurs en syphilis suivant les périodes ou suivant les localisations et en non-syphilis.

Dans les classifications de cette sorte, on peut penser qu'il y a une grande part d'arbitraire et une véritable apparence de précision.

En effet, en dehors de la période primaire de la syphilis, il est impossible de fixer un terme aux périodes de la syphilis telles qu'elles sont actuellement admises. D'autre part, des accidents viscéraux de localisations multiples peuvent appartenir à tous les âges de la syphilis. Enfin, il est un groupe important de malades chez lesquels la présence d'une séro-réaction d'hémolyse positive est une surprise au cours d'un examen général en dehors de tout stigmate et de tout antécédent connu ou avoué.

C'est pourquoi il nous apparaît plus logique d'étudier spécialement les malades dont les sérums auront présenté des discordances entre leurs réactions suivant les méthodes d'hémolyse ou d'opacification.

Dans un premier parallèle, nous notons :

A) le total de nos réactions positives :

1° avec la méthode de Hecht-Wassermann.

Est tenue pour positive toute réaction dont un des résultats indique une hémolyse 4.

Ainsi Hecht H4 Wassermann H7.

2° avec la méthode de Meinieke.

a) avec les antigènes de Meinieke.

b) avec l'antigène de Mutermilch-Compagnon.

B) le total de nos réactions douteuses.

Est tenue pour douteuse toute réaction de Hecht-Wassermann dont un des résultats indique une hémolyse = 5.

Exemple : Hecht H5 Wassermann 6-7.

Toutes les autres réactions seront tenues pour négatives, sensiblement ou complètement.

En nous basant sur ces données, nous avons obtenu

les résultats suivants : réactions positives suivant la méthode de Hecht-Wassermann 308

réactions douteuses 71

réactions négatives 621

réactions positives suivant la méthode de Meinicke et avec l'antigène allemand 282

réactions douteuses 45

réactions négatives 673

réactions positives avec l'antigène préparé par M. Mutermilch et Compagnon 285

réactions douteuses 25

réactions négatives 690

Il nous a semblé intéressant d'étudier plus spécialement les observations des malades dont les sérums nous ont fourni des résultats discordants. C'est en effet de l'étude de ces discordances que nous pourrons espérer tirer des conclusions

1° sur la valeur de la réaction d'opacification de Meinicke par rapport aux réactions classiques d'hémolyse,

2° sur la valeur respective des antigènes utilisés pour cette réaction d'opacification.

Au sujet de ces discordances, une distinction essentielle doit être établie.

Discordance absolue et discordance relative.

Nous avons défini plus haut ce que nous entendions par résultat positif, douteux ou négatif aussi bien avec la réaction d'opacification qu'avec les réactions d'hémolyse.

Nous admettrons qu'il y a discordance absolue chaque fois qu'en présence d'une réaction d'hémolyse positive

nous obtiendrons une réaction d'opacification négative et réciproquement.

La discordance sera, au contraire, dite relative si une réaction douteuse avec une méthode est trouvée positive ou négative avec une autre méthode.

En outre, il faut remarquer que dans les résultats concordants la même observation reste valable. Il ne faut pas chercher un parallélisme parfait entre les deux ordres de réaction. Tel sérum faiblement positif par une méthode d'hémolyse, sera fortement positif par une méthode d'opacification ou inversement.

Nous pensons que cette classification des discordances en relatives et absolues peut, dans une certaine mesure, expliquer les désaccords des auteurs qui étudient ces réactions.

Car si la lecture des réactions d'opacification est nette et ne peut prêter à discussion, il n'en est certainement pas de même en ce qui concerne la lecture des réactions d'hémolyse. Alors que tel lecteur notera H5 donc réaction douteuse, tel autre plus sévère notera H4 donc réaction positive ou inversement H6-7 réaction sensiblement négative. Le coefficient personnel du lecteur a une importance sur laquelle on ne saurait trop insister dans la discussion des cas-limites.

En outre, nous avons classé les discordances suivant l'antigène utilisé.

Discordances absolues avec l'antigène de Meinicke	34
Discordances relatives ..... d°	25
Discordances totales	59

Discordances absolues avec l'antigène de MM. Mutermilch et Compagnon 38
Discordances relatives ..... d° 22

Discordances totales 60

Ces résultats nous fournissent donc un pourcentage de 94 % de concordance aussi bien avec l'antigène allemand qu'avec l'antigène français.

En outre, comment se répartissent ces discordances ? A quelle catégorie de malades appartiennent les sérums fournissant des résultats dissemblables ?

Syphilis primaire avant traitement 5
Syphilis secondaire avant traitement 2
Syphilis secondaire traitée 13
Syphilis ancienne traitée 21
Syphilis ancienne non traitée 2
Tabes 1
Hérédo-syphilis 2
Syphilis ignorée 13

Dans l'immense majorité de ces cas, la discordance s'est établie au bénéfice des méthodes d'hémolyse, c'est-à-dire que les réactions classiques de Hecht ou de Wassermann donnaient une indication de positivité tandis que la réaction de Meinicke, par les divers antigènes, restait silencieuse. Dans 6 cas seulement, dont 5 de syphilis ancienne traitée et un de syphilis secondaire avant traitement, nous avons observé une discordance au bénéfice de la réaction de Meinicke.

Dans l'ensemble, une impression très nette se dégage : la réaction d'opacification de Meinicke apparaît plus tardivement au cours de l'évolution de la syphilis

comme le prouvent des observations de discordance au bénéfice du Hecht-Wassermann observées au cours de la syphilis primaire avant traitement. Nous avons même une observation de discordance de cette catégorie au cours d'une syphilis secondaire avant traitement. Il est juste de faire remarquer qu'au cours d'une syphilis secondaire avant traitement restée négative aux réactions d'hémolyse, la réaction de Meinicke nous a donné un positif faible par l'antigène de MM. Mutermilch et Compagnon.

En outre, la réaction d'opacification de Meinicke paraît plus sensible à l'action du traitement que les réactions classiques d'hémolyse, et ceci est surtout vrai au cours de la syphilis secondaire, c'est-à-dire que sous l'influence des traitements classiques d'assaut de la syphilis, la réaction de Meinicke paraît se négativer beaucoup plus facilement que la réaction de Hecht-Wassermann.

Nous avons de nombreuses observations de cette catégorie, ce qui permet de penser que la réaction de Meinicke isolée est un guide insuffisant pour la conduite d'un traitement antisyphilitique.

Enfin, une dernière observation s'impose sur la valeur de la réaction de Meinicke : sur les 1.000 sérums examinés, la réaction de Meinicke ne nous a donné de résutlats non spécifiques que dans deux sérums de lépreux, résultats d'ailleurs concordants avec ceux des réactions d'hémolyse. Dans tous les autres cas, chaque fois que la réaction de Meinicke s'est montrée positive, il y avait d'autres arguments, soit cliniques, soit sérolo-

giques, en faveur de l'existence d'une syphilis chez le malade dont on examinait le sérum.

Si nous comparons maintenant les résultats obtenus avec les deux antigènes, celui de Meinicke et celui de MM. Mutermilch et Compagnon, nous remarquons :

1° Que les résultats douteux sont moins nombreux avec l'antigène français, que le nombre de résultats positifs avec l'antigène français est légèrement supérieur ;

2° Que le total des résultats positifs et douteux est nettement plus élevé avec l'antigène allemand qu'avec l'antigène français.

L'avantage certain de l'antigène allemand, avantage surtout apparent dans les cas limites, vient probablement de la possibilité d'effectuer la réaction avec deux concentrations différentes d'antigène.

Mais pour la très grande majorité des cas, il est incontestable que l'antigène de MM. Mutermilch et Compagnon donne des résultats positifs très nets et d'une lecture immédiate plus facile que celle de l'antigène de Meinicke.

Pour le degré de concentration de l'antigène, on peut observer que l'opérateur peut varier à son gré cette concentration soit en opérant avec une quantité plus faible d'antigène et en ajoutant 1/10e de centicube d'alcool à 95° par 9/10e centicube d'antigène utilisé, soit en utilisant une quantité plus forte d'antigène pour un volume d'eau constant, par exemple 11/10e de centicube d'antigène pour 10 cc. d'eau. Il y a là une question de tâtonnements intéressante à mettre au point dans les cas douteux, mais on peut assurer que dans la pratique

courante, il suffira d'utiliser la solution d'antigène dans les proportions habituelles.

OBSERVATIONS DE MALADES DONT LES SÉRUMS ONT FOURNI DES RÉSULTATS DISCORDANTS

A) *Syphilis primaire avant traitement.*

Obs. 1. — T... sea...

Homme de 32 ans. Consulte le 16-4-26 pour chancre induré de la verge avec adénopathie satellite. Dernier rapport sexuel en février.

Début du chancre de la verge vers le 1-4-26, le 19-4-26 examen sérologique.

Hecht 0. Wassermann 0.

Meinicke. Antigène Meinicke ±.

Antigène Mutermilch ±.

Obs. 2. — Ros... sky...

Homme de 25 ans, consulte le 5 février 1926 pour balanite avec adénopathie droite. La balanite rend très douloureuse l'exploration préputiale. Tout examen local est très difficile. En raison des caractères de l'adénopathie, on fait une prise de sang pour examen sérologique, Wassermann = H6.

La réaction de Meinicke n'a pas été pratiquée, le malade revient après deux semaines sans autre traitement que pansements locaux.

Le 26 février 1926, nouvelle prise de sang.

Réaction de Hecht = H2.

Réaction de Wassermann = H2.

Réaction de Meinicke = — avec les différents antigènes.

Obs. 3. — M... Fe...

Homme de 27 ans présentant un chancre induré de la verge avec adénopathie satellite. Consulte le 20-3-26.

Début du chancre le 1-3-26 environ.

Le 22-3-26 Hecht = H0.

Wassermann = H0.

Meinicke avec l'antigène allemand ±.

avec l'antigène français —

Obs. 4. — J... N...

Femme de 22 ans présentant une ulcération anale suspecte reconnue chancre syphilitique par examen à l'ultra.

Consulte le 2-4-26.

Impossible de fixer le début de cet accident.

Le 6-4-26, Hecht = H0.

Wassermann = H0.

Meinicke. Antigène allemand = —.

Antigène français = ±.

Obs. 5. — L... A...

Homme de 30 ans. Consulte le 20-3-26 pour chancre induré de la verge avec adénopathie satellite. Chancre datant de 10 jours environ.

Recherche du tréponème à l'ultra :

Prise de sang. Hecht H0.

Wassermann H0.

Jacobstahl H0.

Meinicke : — par tous les antigènes.

B) Syphilis secondaire avant traitement.

Obs. 6. — L... Gu...

Femme de 18 ans hospitalisée pour plaques muqueuses linguales et amygdaliennes. Ne présente pas d'autres éléments muqueux suspects et rien d'anormal à l'examen cutané.

Prise de sang donne les résultats suivants :

Hecht = H7.

Wassermann = H7.

Meinicke : par l'antigène allemand = —.

par l'antigène français = +.

Etant donné l'allure clinique caractéristique de ces accidents, la malade a été mise au traitement avant que le résultat du laboratoire ne fut connu. L'examen de sang fut renouvelé à deux reprises chaque fois à une semaine d'intervalle alors que la malade était sous l'influence de la médication novarsenicale intra-veineuse, et le résultat fut négatif par toutes les méthodes, tant méthodes d'hémolyse que méthode d'opacification.

Obs. 7. — Bu... le...

Femme de 26 ans présentant disséminées sur le tronc et sur le membre des éléments psoriasiformes affectant au niveau de la cuisse droite une disposition circinée très nette.

L'examen sérologique donne

Hecht = H0

Wasermann = H0

Meinicke — par les différents antigènes.

C) Syphilis secondaire traitée.

Obs. 8. — La... Ly...

Femme de 25 ans présentant en février 1928 une syphilis secondaire caractérisée par roséole, plaques

muqueuses vulvaires anales et buccales, enfin micropolyadénopathie.

Traitée par novar intra-veineux du 11-2-26 au 19-4-26.

Dose totale : 5 gr. 45 avec plafond de 0 gr. 60.

Poids : 50 kg. 600.

Le 31-4-26, examen sérologique.

Wassermann = H2

Hecht = H0

Meinicke antigène allemand — +

antigène français —

Obs. 9. — Quf... R...

Femme de 19 ans présentant en février 1926 une syphilis secondaire avec éruption généralisée, angine, plaques muqueuses érosives buccales et vulvaires.

Du 7-2-26 au 25-4-26, la malade reçoit 5 gr. 10 de novar intra-veineux.

Le 2-5 26, examen sérologique.

Wasermann = H0

Hecht = H0

Meinicke = — par les différents antigènes.

Obs. 10. — Gein... D...

Homme de 21 ans présentant en décembre 1925 une syphilis secondaire caractérisée par roséole, plaques amygdaliennes et lésions circinées au niveau du prépuce.

Le malade reçoit du 28-12-25 au 22-3 26 une dose totale de 5 gr. 85 de novarsenic.

Le 3-5 26, examen sérologique.

Hecht = H0-1

Wassermann = H4

Meinicke = — par les différents antigènes.

Tel est le type des observations de syphilis secondaire traitée fournissant un résultat discordant. Comme nous l'avons déjà noté, toutes les discordances de cette catégorie sont àl'avantage des réactions d'hémolyse. D'autre part, ces observations étant la répétition les unes des autres, il paraît inutile de publier tous les 13 cas de ce genre.

D) Syphilis ancienne traitée.

Obs. 11. — Sch...

Femme de 27 ans dans les antécédents de laquelle on ne peut relever aucun signe de spécificité certaine, seuls accidents suspects : deux fausses-couches spontanées vers le troisième mois de grossesse.

Consulte pour crises d'épilepsie généralisée séparées par des intervalles de huit à dix jours environ et laissant subsister dans leurs intervalles de violentes céphalées.

Un examen sérologique pratiqué le 3-11-25 révèle une réaction très positive autant par la méthode de Wassermann que par celle de Hecht.

La malade est mise au traitement arsenico-bismuthique, et progressivement, sous l'influence de ce traitement, les crises d'épilepsie s'espacent peu à peu, les céphalées disparaissent et le Wassermann devient progressivement négatif.

Le 15-3-26, examen sérologique :

Réaction de Wassermann = H6-7

Hecht = H6-7

Meinicke. Antigène allemand = —

Antigène français = +++

Obs. 12. — S... Fy...

Femme de 25 ans ayant contracté à 18 ans une syphilis traitée dès la période primaire à Saint-Louis par une série novarsenicale, mais malade négligente serait restée sans traitement depuis. Aucun accident actuel à son entrée dans le service le 25-2-26, toutes les réactions sérologiques sont fortement positives. Elle est mise en traitement par le curaluès à raison de 0 gr. 32 par semaine du 28-3-26 au 29-5-26.

Durant le traitement, trois examens sérologiques ont été pratiqués.

Il est intéressant de noter que les réactions d'opacification sont restées constamment positives alors que les réactions d'hémolyse, après être devenues négatives à un examen, ont marqué de nouveau une positivité partielle.

Le 8-4-26 Wassermann = H5
Hecht = H5
Meinicke antigène allemand = ++
antigène français = +++

Le 15-5-26 Wassermann = H7
Hecht = H8
Meinicke antigène allemand = ++
antigène français = ++

Le 2-6-26 Wassermann = H5
Hecht = H4
Meinicke antigène allemand = +++
antigène français = ++

Obs. 13. — Hai... F...

Femme de 31 ans ayant contracté la syphilis à 21 ans.

Traitée à la période secondaire. Traitement irrégulier et insuffisant.

Actuellement, aucun stigmate à l'examen cutanéo-muqueux ni à l'examen du système nerveux, mais réaction de Hecht et de Wassermann H0 le 19-12-25.

Traitée par injections intra-musculaires de curalues du 13-12-25 au 18-4-26.

Examens sérologiques :

Le 13-3-26 Hecht = H0
Wassermann = H0
Meinicke antigène allemand = —
antigène français = —

Le 8-5-26 Hecht = H4-5
Wassermann = H6
Meinicke antigène allemand = —+
antigène français = —

Le 26-5-26 Hecht = H0
Wassermann = H0
Meinicke antigène allemand = —
antigène français = —

Obs. 14. — Her... Suzanne.

Femme de 43 ans ayant contracté la syphilis en 1924. Traitée au dispensaire Toussaint-Barthélemy, a reçu
la 1re année : une série de novar intra-veineux.
la 2e année : id. + 2 séries de bi intra-musculaire.
la 3e année : 3e série de novar intra-veineux.
Dernier traitement du 7-2-26 au 30-5-26.
Le 29-5 26, examen sérologique :
Hecht = H5
Wassermann : H6
Meinicke = ++ par tous les antigènes.

Dans l'ensemble, sur les 21 cas de syphilis ancienne traitée ayant fourni des résultats discordants suivant la méthode employée pour l'examen sérologique, 5 cas seulement ont donné des réponses positives aux réactions d'opacification et négatives ou douteuses aux réactions d'hémolyse. Pour les 16 autres cas, les réponses étaient inverses.

Pour les autres cas dans lesquels nous groupons deux cas de syphilis ancienne non traitée, deux cas d'hérédo-syphilis, un cas de tabes et treize cas de syphilis ignorée, toutes les réactions positives ont été à l'avantage des réactions d'hémolyse.

Nous groupons sous le titre de syphilis ignorée une série de malades qui viennent consulter soit pour un trouble fonctionnel d'ordre général tel que la céphalée, soit pour se soumettre à un examen sérologique. Ces malades ne reconnaissent aucun antécédent spécifique et ne présentent aucun stigmate à l'examen clinique. Seules, les réactions classiques d'hémolyse permettent de les considérer comme spécifiques, et c'est en se basant uniquement sur ces réactions que leurs traitements sont institués.

ADDENDUM

La réaction de Meinicke dans la lèpre

Le fait que sur les 1.000 sérums étudiés, la réaction de Meinicke ne nous avait pas donné un seul résultat positif qui ne fut spécifique, nous a incité à chercher comment cette réaction se comporterait en présence de sérums de malades atteints de lèpre.

Nous avons étudié ainsi le sérum de 4 malades harséniens avec lésions à la fois cutanées et nerveuses, et qui, dans la mesure où semblable affirmation peut être portée, paraissaient indemnes de syphilis.

Chez tous ces malades, nous avons observé un parallélisme net entre les résultats obtenus par les réactions tant d'opacification que d'hémolyse.

Nous devons à l'obligeance de notre maître le Docteur Hudelo, dans le service duquel étaient hospitalisés ces malades, de pouvoir publier leurs observations. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'hommage de notre gratitude respectueuse.

Observation 1.

Aud... Cath..., âge 20 ans. Lieu d'origine, Crête.

Début : 1920, par nodosités sur voile du palais et chute des sourcils.

Un mois après apparaissent aux jambes des lésions cutanées, puis progressivement nouvelles localisations sur l'abdomen et le thorax, enfin gourme du dos du nez.

Antécédents :

Père et mère morts âgés, 80 ans environ.

Famille de 11 enfants dont un tuberculeux mort à la guerre.

On ne relève pas de cas de lèpre dans les ascendants ou collatéraux.

La lèpre aurait été contractée d'une famille d'immigrés que les enfants fréquentaient ignorant leur maladie.

Description des lésions à l'entrée dans le service en septembre 1923.

Lésions maculeuses erythémato pigmentées disséminées sur les membres, les fesses, les seins et les régions scapulaires, les dimensions varient d'une tête d'épingle à une pièce d'un franc.

Parmi ces lésions, les unes sont papuleuses, d'autres tuberculeuses. Sur la face, on note : des tubercules au niveau des pommettes, une gomme fluctuante sous-cutanée sur le dos du nez. Sur le palais, une série de tubercules sur la ligne médiane s'étendant jusqu'à la luette.

Traitement, d'abord par novarsenic, puis par éther chaulmoogrique.

Evolution, se fait par grandes poussées fébriles type palustre ou fièvre ondulante.

Au point de vue hématologique, la recherche d'un agent infectieux surajouté susceptible d'expliquer cette évolution spéciale a toujours été négative.

L'examen de sang par réaction de Meinicke a été pratiqué alors que la malade était en cours de traitement par éther chaulmoogrique.

Réaction de Hecht = H8

Réaction de Wassermann = H8

Réaction de Meinicke négative par tous les antigènes.

Observation 2.

Aud... B..., 15 ans.

Frère de la malade précédente.

A contracté la maladie à la même source.

Début difficile à préciser vers 1920.

A son entrée dans le service en septembre 1923, le

malade présente des tubercules généralisés disséminés sur tout le corps et sur la face.

On note des déformations osseuses multiples, doigts en bottes de radis avec épaississement fusiforme de la première phalange. Epaississements moins nets au niveau des orteils. Enfin exostose à la face interne du tibia.

Au point de vue du système nerveux, la motricité est normale.

La sensibilité est atteinte : au niveau des régions achromiques thoraciques, sensibilité normale, mais dysesthésie et paresthésie diffuse aux deux bras et aux deux jambes sans dissociation thermo-analgésique, en outre, névromes cubitaux droits et gauches. Réflectivité intacte.

En outre, tubercules sur le voile du palais.

Pas de lésions oculaires.

Traitement. Depuis son entrée dans le service, a été soumis à de nombreux traitements par éthers chaulmoogiques.

L'examen sanguin a eu lieu au début d'avril alors qu'une nouvelle série d'injections de chaulmoogra avait été commencée fin mars.

Réaction de Hecht = H5

Réaction de Wassermann = H5-6

Réaction de Meinicke antigène allemand = ++

antigène français = +++

Observation 3.

Nest... L..., 37 ans.

Lieu d'origine : Martinique.

En France depuis 1924.

Début : août 1925, par signes généraux, fatigue, anorexie, céphalée, puis apparition d'une grosseur au sein de nature indéterminée, extirpée dans un service hospitalier. Pendant l'hospitalisation, apparition d'éléments cutanés. Ordre d'apparition : mains, membres supérieurs, figure, membres inférieurs et pieds.

Aspect : Au début, taches lenticulaires indolores avec léger prurit, puis éléments de 3 ordres, *a*) taches érythémateuses en placard, *b*) tubercules infiltrés, *c*) plaques dépigmentées.

A l'examen du système nerveux, on note des troubles subjectifs : fourmillements et douleurs fulgurantes et des troubles objectifs. Trouble de la sensibilité, anesthésie complète au niveau des placards sans dissociation thermo-analgésique et sensibilité extrême des poignets et des avant-bras dont la percussion et la palpation arrachent des cris.

Troubles trophiques : légère amyotrophie des extenseurs et fléchisseurs des doigts.

Troubles trophiques des ongles.

Névromes cubitaux.

Réflectivité exagérée.

Au point de vue motricité, on note un tremblement vif avec diminution de la force musculaire, et parésie du sciatique, poplité externe droit.

Pas de troubles des autres appareils.

Recherche des antécédents.

Pas de malade dans l'entourage.

Traitement : par éther chaulmoogrique. Au cours du traitement, apparition d'une névrite harsénienne du

sciatique poplité externe droit et syndrome pyramidal avec clonus vrai.

La malade était en cours de traitement quand l'examen de sang a été pratiqué.

Réaction de Hecht = H8

Réaction de Wassermann = H8

Réaction de Meinicke négative par les différents antigènes.

Observation 4.

P... R..., 21 ans. Lieu d'origine La Réunion. Début en avril 1923 par douleurs au coude gauche puis macules pigmentaires, évolution par poussées, crises douloureuses le long du nerf cubital gauche puis gauche et droit. Pendant deux ans, les crises augmentent de fréquence et d'intensité jusqu'en octobre 1925. Depuis pas de crise. Le malade entre dans le service en avril 1926 parce qu'il a une nouvelle crise.

A l'examen éléments éruptifs papuleux musculaires infiltrés disséminés sur la face, le tronc et les membres.

Double névrite aux niveaux des avants-bras droit et gauches avec membres en demi-contraction très douloureuse et rétraction des doigts en griffe.

Sensibilité au tact conservée partout, à la douleur presque intacte sauf aux avants-bras et aux mains, zone d'analgésie le long des bords cubitaux. Enfin, sensibilité à la chaleur abolie aux avants-bras et aux mains dans une zone coïncidant avec la zone d'analgésie mais beaucoup plus étendue, réflexes tendineux aux membres inférieurs très vifs, aux membres supérieurs normaux, sauf périosté radial gauche diminué.

L'examen de sang a été pratiqué alors que le malade était en cours de crises et sans traitement depuis huit mois.

Réaction de Hecht = H1

Réaction de Wassermann = H3

Réaction de Meinicke antigène allemand = ++

antigène français = +++

Conclusions

1° Dans 94 % des cas, la réaction d'opacification de Meinicke donne des résultats concordants avec ceux obtenus par les réactions de Hecht et de Wassermann ;

2° Au cours de l'évolution de la syphilis, la réaction d'opacification de Meinicke apparaît plus tardivement que les réactions de Hecht et de Wassermann et disparaît plus facilement sous l'action des traitements ;

3° Elle est donc une méthode insuffisante pour contrôler à elle seule l'action d'un traitement ;

4° Par sa simplicité, sa facilité d'exécution et de lecture, elle peut rendre les plus grands services au praticien éloigné de tout laboratoire et aux laboratoires non spécialisés dans la sérologie ;

5° Dans les laboratoires spécialisés dans la sérologie, la réaction de Meinicke fournira de précieuses indications de contrôle ;

6° L'antigène mis au point par MM. Mutermilch et Compagnon donne des résultats très comparables avec ceux obtenus par l'antigène original de Meinicke.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

Le Président de Thèse,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Dr Meinicke. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1922, n° 12.

Dr Meinicke. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1923, n° 2.

Dr Meinicke. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1924, n° 13,

Dr Meinicke. — *Klinische Wochenschrift*, 1924, n° 3.

Dr Meinicke. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1923, n° 15.

Dr Meinicke. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1924, n° 17.

Dr Meinicke. — *Beitræge zur Klinische der Tuberculose*, 13 et 56.

S. Mutermilch et Compagnon. — Société de Biologie. Séance du 14 novembre 1925. *Sur la valeur pratique de la « réaction d'opacification »* de Meinicke pour le sérodiagnostic de la syphilis.

— Même séance. Quelques précisions sur l'antigène de Meinicke et sur les conditions les plus favorables pour la marche de sa réaction d'opacification.

S. Mutermilch. — Société de biologie, 29 mai 1926. Contribution à l'étude de la réaction d'opacification de Meinicke.

S. Mutermilch. — *L'application des réactions d'opacification au séro-diagnostic de la syphilis. Presse médicale*, 1er sep. 1926.

Rubinstein et Suarez. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juillet 1925. — *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 11 mars 1926. Procédés rapides de floculation directe. — *Société de Biologie*, 13 février 1926. Séro-diagnostic de la syphilis procédé de Meinicke.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13
DÉFINITION 15
ÉLÉMENTS DE LA RÉACTION 15
INSTRUMENTATION 16
TECHNIQUE 17
LECTURE DES RESULTATS 19
STATISTIQUE ET OBSERVATIONS 22
ADDENDUM. LA REACTION DE MEINICKE DANS LA LÈPRE. 36
CONCLUSIONS 43
BIBLIOGRAPHIE 45